

## 反式脂肪酸摄入量与乳腺癌发病风险的 Meta 分析

陈晓冬<sup>1</sup>, 赵晶晶<sup>1</sup>, 徐宝成<sup>1,2,3,4\*</sup>, 刘茜茜<sup>1</sup>, 丁玥<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 河南科技大学食品与生物工程学院 河南洛阳 471000

<sup>2</sup> 食品加工与安全国家级实验教学示范中心 河南洛阳 471000

<sup>3</sup> 河南省食品绿色加工与质量安全控制国际联合实验室 河南洛阳 471000

<sup>4</sup> 农业农村部油料作物生物学与遗传育种重点实验室 武汉 430062)

**摘要** 为探讨反式脂肪酸的摄入量及其在血清中的水平与女性乳腺癌发病风险的关系,检索 Pubmed、ISI Web of Science、ProQuest、Science Direct、CNKI、万方、维普等中外数据库,依据系统综述和荟萃分析优先报告条目(PRISMA)进行文献选取、文献筛选、数据提取和质量评估。采用 Stata 16.0 软件对纳入研究进行 Meta 分析。结果表明:反式脂肪酸摄入量与女性患乳腺癌风险无关(合并效应量:0.99;95%CI:0.92~1.06; $I^2=66.9%$ , $P=0$ );共轭亚油酸摄入量与女性患乳腺癌风险呈正相关(合并效应量:1.09;95%CI:1.02~1.16; $I^2=0$ , $P=0.597$ );血清中反式脂肪酸的水平与乳腺癌发病风险无关(合并效应量:0.94;95%CI:0.47~1.42; $I^2=85.3%$ , $P=0$ )。

**关键词** 反式脂肪酸;共轭亚油酸;乳腺癌;Meta 分析

文章编号 1009-7848(2023)04-0490-13 DOI: 10.16429/j.1009-7848.2023.04.044

2021 年 1 月,国际癌症研究机构(International agency for research on cancer,IARC)发布了全球 185 个国家和地区的 36 种癌症发病和死亡统计报告,结果显示,2020 年约有 1 930 万新发癌症病例和近 1 000 万的癌症死亡病例,其中乳腺癌病例约有 230 万例,占癌症比例的 11.7%,已超越肺癌(11.4%)成为女性中最常见的癌症,其死亡人数超过 68.5 万,也成为全球第五大癌症死亡原因<sup>[1-2]</sup>。乳腺癌也是我国女性中最常见的恶性肿瘤之一,数据显示,中国 2020 年的乳腺癌新发病例数为 416 371 万,占女性恶性肿瘤新发病例数的 9.1%,为第四大癌症发病原因,死亡人数多达 11.7 万<sup>[3]</sup>。

乳腺癌发病因素复杂,与遗传、环境、年龄、生殖因素、辐射、吸烟、饮酒、肥胖、体育锻炼、作息以及激素水平等因素有关<sup>[4-10]</sup>。有证据表明,饮食在乳腺癌的发展过程中有重要影响<sup>[11]</sup>。随着饮食中

脂肪摄入量的增加,乳腺癌发病率升高<sup>[12]</sup>。然而,有关膳食总脂肪中不同类型脂肪酸对乳腺癌诱发的影响,目前尚存争议。在一项病例对照研究中,膳食中反式脂肪酸(Trans fatty acid,TFA)的摄入量与乳腺癌风险增加密切相关,可能会诱发乳腺癌<sup>[13]</sup>,而另外 3 项研究显示二者无关<sup>[14-16]</sup>。队列研究结果表明:两者之间没有显著关联<sup>[17]</sup>,这与其它 3 项研究结果一致<sup>[18-20]</sup>。另外,某些特殊脂肪酸对乳腺癌风险的影响也存在争议。例如:有研究显示摄入大量的反式不饱和脂肪酸(Trans unsaturated fatty acid,TUFA)和 n-6 多不饱和脂肪酸(n-6 polyunsaturated fatty acid,n-6 PUFA)与绝经的女性患乳腺癌的风险增加有关<sup>[17,21]</sup>,而另一项研究表明二者没有显著相关性<sup>[22]</sup>。对于共轭亚油酸(Conjugated linoleic acid,CLA),多数研究证实可以促进人体内乳腺癌细胞的凋亡<sup>[23]</sup>,对降低乳腺癌的发病风险具有积极作用<sup>[24-25]</sup>。然而,芬兰的一项病例对照研究表明:低水平的 CLA 摄入可能会增加患乳腺癌的几率<sup>[22]</sup>。上述差异可能是由摄入 TFA 的类型,所处地域环境,受试者的自身状况和饮食模式不同所导致。

目前,有关 TFA 摄入与乳腺癌发病风险关系的研究成为热点,而研究结果各不相同,很少有研究能够阐明两者间确切的相关性<sup>[26]</sup>。本研究的目的

收稿日期:2022-04-21

基金项目:国家自然科学基金面上项目(31772094);河南省重点研发与推广专项(222102110033);农业农村部油料作物生物学与遗传育种重点实验室开放课题基金项目(KF2021002)

第一作者:陈晓冬,男,硕士生

通信作者:徐宝成 E-mail: xbc76@163.com

的是用统计软件对纳入的高质量病例对照研究和队列研究进行 Meta 分析,以获得两者间确切的相关性。

## 1 试验方法

### 1.1 文献检索

本研究使用中英文关键词对数据库进行全面检索,检索时间从 1995 年 1 月至 2021 年 1 月,检索过程遵循 PRISMA 声明 (Preferred reporting items for reviews and meta-analyses, PRISMA)<sup>[27]</sup>。中文数据库有 CNKI 数据库、万方数据库、维普期刊网,以 CNKI 数据库为例,采用主题词检索 (subject, SU),检索策略如下: SU="反式脂肪" OR SU="反式脂肪酸" OR SU="逆态脂肪酸" OR SU="trans fats" OR SU="trans fat acids") AND (SU="乳腺癌" OR SU="乳腺肿瘤" OR SU="乳房肿瘤" OR SU="breast cancer" OR SU="breast neoplasms" OR SU="breast tumors" OR SU="mammary adenocarcinoma" OR SU="mammary cancer")。

外文搜索数据库有 PubMed, ISI Web of Science, ProQuest, Science Direct 和 Embase;以 PubMed 为例,使用医学主题词 (Medical Subject Headings, MeSH Terms) 进行检索,检索策略如下: (TFA OR trans fats OR trans fat acids [MeSH Terms]) AND (breast cancer OR mammary adenocarcinoma OR mammary cancer OR breast tumors OR Breast Neoplasms [MeSH Terms])。语言种类不限,排除重复的研究以及生物学、细胞学等非人体研究。

### 1.2 文献选取

文献选取标准:1) 研究应具有完整的数据支撑,并说明数据来源;2) 研究应报道 95% 置信区间 (95% Confidence interval, CI) 内的效应量 (Effect size, ES), 如: 相对风险 (Relative risk, RR)、比值比 (Odds ratio, OR) 和危害比 (Hazard ratio, HR);3) 研究应明确报道 TFA 膳食摄入量或血清中 TFA 水平与乳腺癌发病风险之间的关系;4) 研究中应注明数据处理软件;5) 如果存在相同数据的研究,则只纳入数据最完整的研究。

本研究的文献排除标准:1) 重复的研究;2) 纯

理论、综述、报告、专利、评论等文章;3) 生物学或细胞学研究;4) 数据不完整或未指明数据来源的研究;5) 统计分析存在缺陷的研究。

### 1.3 文献筛选

在最初的检索结果中,共找到 623 篇文章。根据标题、摘要和关键词,排除了 601 篇研究,对剩下的 22 篇文章进行全文浏览,其中有 8 篇文献被进一步排除,原因如下:1) 研究人体脂肪组织中的 TFA 与乳腺癌风险之间的关系 ( $n = 2$ );2) 病例对照设计而非研究 ( $n = 2$ )<sup>[28-29]</sup>;3) 缺少评价 TFA 与乳腺癌风险关系对应的效应量 ( $n = 2$ );4) 有 3 篇文献使用了相同人群的数据,为了避免重复计算,只纳入了随访量较大的研究,排除了另外 2 篇 ( $n = 2$ )。最后,本文纳入了 14 项研究 (如图 1 所示)。

### 1.4 数据提取

由 2 名研究人员独立进行文献的选择和数据提取,并通过讨论来解决分歧。提取研究中的以下信息,如:第一作者、出版时间、出版地、受试者年龄、绝经状态、研究类型、样本量、病例数、随访时间、暴露类型和暴露情况等。在本研究中,以试验组中受试者的 TFA 的摄入量和血清中 TFA 水平为关键暴露变量,随访期间乳腺癌的发病风险为关键结果变量。在选定的研究中,如报道了 TFA 与乳腺癌发病风险关系的效应量<sup>[30-32]</sup>,则提取这些研究中的效应量 RR,进行整理与合并,以合并效应量的结果来反映 TFA 与乳腺癌发病风险间的关系。

### 1.5 研究的质量评估

本文采用文献质量评价量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 来评估所选研究的质量。基于此方法,每个研究最多可获得 9 分 (文献选取 4 分,文献可比性 2 分,文献评估结果 3 分),NOS 得分  $\geq 5$  被认为是高质量的研究 (表 1 和表 2)。

### 1.6 统计分析

数据处理时,先使用固定效应模型 (Fixed effects model, FEM) 对研究中 95%CI 内的效应量进行合并以获得合并效应量,然后再计算效应量及效应量标准误 (Standard error, SE),即  $\ln RR$  和 SE ( $\ln RR$ )。若研究间存在异质性时,则换用随机效应模型 (Random effects model, REM),把研究间的差异考虑在内。

表1 队列研究质量评分表

Table 1 Cohort study quality score form

文献	研究人 群的代 表性	非暴露 组的选 择	暴露评 价的准 确性	研究开 始前结 局是否 发生	重要混 杂因素	次要混 杂因素	结局评 估的客 观性	随访 时间	失访率	共计
Holmes 等 <sup>[18]</sup>	1	1	0	1	1	1	1	1	1	8
Voorrips 等 <sup>[35]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Byrne 等 <sup>[19]</sup>	1	1	0	1	1	1	1	1	1	8
Cho 等 <sup>[34]</sup>	1	1	0	1	1	1	1	1	1	8
Larsson 等 <sup>[24]</sup>	1	1	0	1	1	1	1	1	1	8
Sczaniecka 等 <sup>[21]</sup>	1	1	0	1	1	1	1	1	1	8
Farvid 等 <sup>[20]</sup>	1	1	0	1	1	1	1	1	1	9
Matta 等 <sup>[36]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Chajès 等 <sup>[30]</sup>	1	1	0	1	1	1	1	1	1	8

表2 病例对照研究质量评分表

Table 2 Case-control study quality scoring table

文献	病例组的 定义是否 合适	病例组的 代表性	对照组的 选择	对照组的 定义是否 合适	重要混 杂因素	其它混 杂因素	暴露评 估方法	病例组与对 照组的暴露 评估方法是 否一致	受试者 的应答 率	共计
Bassett 等 <sup>[37]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Rissanen 等 <sup>[31]</sup>	1	1	0	1	1	1	0	1	1	7
Takata 等 <sup>[32]</sup>	1	1	0	1	1	1	0	1	1	7
Aro 等 <sup>[22]</sup>	1	1	0	1	1	1	0	1	1	7
Chajès 等 <sup>[38]</sup>	1	1	0	1	1	1	0	1	1	7

采用 Cochrane 手册中提到的 Cochran's Q 检验和  $I^2$  来评估研究间的异质性<sup>[33]</sup>,  $I^2 > 50\%$  时, 认为研究间存在异质性。为了尽可能找到异质性的来源, 本研究采用亚组分析。亚组分析的分类如下: 随访时间(小于 10 年/10 年及以上)、样本量(小于 10 000 人/10 000 人及以上)、绝经状况(绝经前女性/绝经后女性/所有女性)。除此之外, 还依据关键暴露变量(TFA 摄入量及其在血清中的水平)和关键结果变量(随访期间乳腺癌的发病风险)进行敏感性分析, 即采用逐一排除单个研究的方法, 合并剩下研究内的效应量, 观察总评估结果是否发生明显改变, 若总评估结果过度依赖单个研究(排除该研究后, 总体结果发生明显改变), 则排除该研究并重新进行分析。通过漏斗图的结果来评估是否存在发表偏倚(具有统计显著性结果的研究比

无显著性意义和无效结果的研究更易发表)。本研究中使用的统计分析软件为 Stata 16.0, 选择的显著性水平  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果与分析

### 2.1 膳食摄入的反式脂肪酸与乳腺癌

表 3 提供了关于 TFA 或 CLA 膳食摄入量与乳腺癌风险关系的 9 项研究的特征, 它们都报道了对应的效应量。这些研究的样本量从 2 491~318 607 人, 研究对象为 26~80 岁之间的健康人。论文发表于 1999—2021 年, 其中 5 项研究在美国进行<sup>[18-21, 34]</sup>, 2 项在欧洲进行<sup>[35-36]</sup>, 1 项在瑞典进行<sup>[24]</sup>, 还有 1 项在澳大利亚进行<sup>[37]</sup>; 在这些研究中, 平均随访时间为 6.3~20 年。TFA 的摄入量通过膳食频率调查问卷 (Food frequency questionnaires,

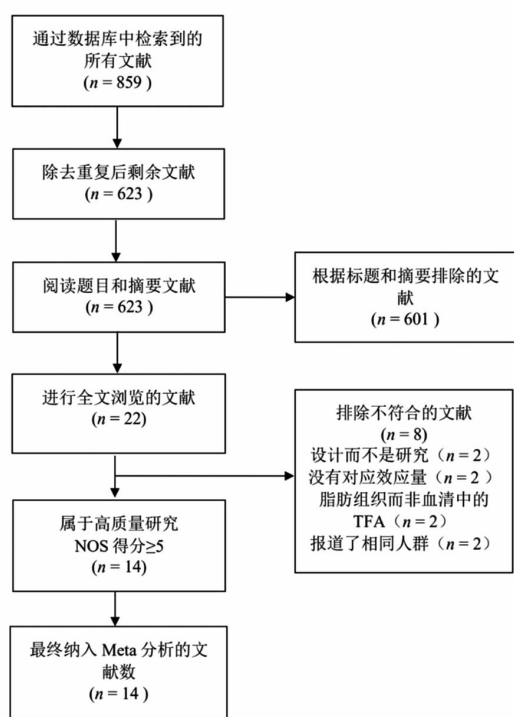


图 1 文献筛选图

Fig.1 Flow diagram of study selection

FFQ)、病例审查和自我报告等方式获得,纳入的研究都是以 TFA 或 CLA 的摄入量为依据,将受试者平均分为 5 组,摄入量最高的试验组为 Q5,摄入量最低的试验组为 Q1,并将 Q1 作为对照组。

在这 9 项研究中,有 4 项<sup>[21,35-37]</sup>除了测量 TFA 总摄入量外,还测量了某些特定的脂肪酸,如 CLA,有 1 项研究仅报道了 CLA 的摄入量<sup>[24]</sup>。所有的研究都报道了 95%CI 内的合并效应量以及 TFA 或 CLA 摄入量与乳腺癌风险之间的关系。这 9 项研究的 NOS 评分  $\geq 5$ ,属于高质量研究。

膳食中 TFA 摄入量与乳腺癌风险之间关系的总体分析结果见图 2。采用随机效应模型合并这 9 项研究的效应量,发现 TFA 摄入量与乳腺癌风险之间没有显著关系(合并效应量:0.99,95%CI:0.92~1.06, $I^2=66.9\%$ , $P=0$ )。由于  $P>50\%$ ,因此进行亚组分析,判断可能的异质性来源。基于女性绝经状态(绝经前/绝经后/所有)(图 3)、样本量(小于 10 000 人/10 000 人及以上)(图 4)以及随访时间(少于 10 年/10 年及以上)(图 5)的亚组分析结果如表 2 所示,其结论与分组前结果一致:

TFA 摄入量与乳腺癌风险无关,且亚组间不存在差异。当研究的随访时间大于 10 年时,TFA 摄入量与乳腺癌风险呈负相关(合并效应量:0.94,95%CI:0.90~0.98, $I^2=0$ , $P=0.727$ );而当随访时间小于 10 年时,二者呈现正相关(合并效应量:1.11,95%CI:1.06~1.16, $I^2=0$ , $P=0.533$ )。当基于样本量进行亚组分析时,没有发现研究间存在差异。以上分析显示:研究间的差异主要是由随访时间引起的。由敏感性分析结果(图 6)可知:TFA 摄入量与乳腺癌风险关系的合并效应量并不依赖于某一研究,即依次排除单个研究,并未对最终结果产生显著影响。其漏斗图(图 7)表明,研究中可能存在发表偏倚。

提取来自 3 个队列研究和 1 个病例对照研究的 4 个效应量,对 CLA 摄入量与乳腺癌发病风险的关系进行 Meta 分析,结果表明(图 8):CLA 的摄入量与乳腺癌发病风险增加可能存在正相关(合并效应量:1.09,95%CI:1.02~1.16, $I^2=0$ , $P=0.597$ )。由于研究数量有限,没有对纳入研究进行亚组分析。CLA 研究的敏感性分析(图 9)和漏斗图(图 10)显示:排除单个研究,不会对最终结果产生明显影响,并且研究中不存在发表偏倚。

## 2.2 血清中反式脂肪酸的水平与乳腺癌的关系

本文选定了 5 项研究,包括 1 项队列研究<sup>[30]</sup>和 4 项病例对照研究<sup>[22,31-32,38]</sup>,具体情况见表 3。选定的研究都报道了样本量,从 260~5 964 人,受试者为 50~69 岁的健康人。这些研究发表于 2007—2017 年,4 项研究在欧洲进行<sup>[22,30-31,38]</sup>,1 项在美国进行<sup>[32]</sup>,随访时间为 3~10 年,所有研究均采用气相-质谱色谱法(Gas chromatography-mass spectrometry,GC-MS)测定血清中 TFA 的含量。在选定的研究中,有 3 项是基于绝经后的女性人群<sup>[22,30,32]</sup>,2 项是基于绝经后和绝经前的女性人群<sup>[31]</sup>。通过病历记录( $n=2$ )<sup>[9,16]</sup>和膳食频率调查问卷( $n=1$ )<sup>[15]</sup>或仅通过膳食频率调查问卷( $n=2$ )<sup>[13-14]</sup>来确定是否患有乳腺癌。

使用随机效应模型合并这 5 项研究中的 6 个效应量,结果显示:当试验对象为所有女性时,血清中 TFA 水平与乳腺癌发病风险之间没有显著关系(合并效应量:0.94,95%CI:0.47~1.42, $P=0$ ;  $I^2=85.3\%$ )(如图 11)。由于研究数量有限,本文并未



表3 有关反式脂肪酸摄入与乳腺癌风险关系的研究文献特征

文献	地区	受试者 年龄/岁	人群状况	研究类型	样本量/ 人	病例数/ 人	随访 时间/ 年	暴露 情况	暴露评价	OR/RR/HR(95%CI)	比较	<i>P</i> <sub>total</sub>
Holmes 等 <sup>[18]</sup>	美国	30~55	绝经前女性/ 绝经后女性/ 所有女性	队列研究	88 795	2 956	14	TFA	FFQ/ 自我报告/ 病例审查	Pre RR=1.0 (95%CI:0.88~1.13) Post RR:0.91(95%CI:0.84~0.99) All RR:0.92(95%CI:0.86~0.98)	1%能量 摄入/d	- - -
			绝经后女性	队列研究	2 539	941	6.3	TFA CLA	FFQ/ 病例审查	RR:1.30(95%CI:0.93~1.80) RR:1.24(95%CI:0.91~1.69)	Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub> Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub>	0.01 0.02
Byrne 等 <sup>[19]</sup>	美国	35~55	绝经后女性	队列研究	44 697	1 071	14	TFA	FFQ	RR:0.91(95%CI:0.73~1.13)	Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub>	0.33
Cho 等 <sup>[24]</sup>	美国	26~46	绝经前女性	队列研究	90 655	714	8	TFA	FFQ/ 病例审查	RR:0.96(95%CI:0.70~1.31)	Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub>	0.38
Larsson 等 <sup>[24]</sup>	瑞典	-	所有女性	队列研究	36 664	2 952	17.4	CLA	FFQ	RR:1.04(95%CI:0.92~1.17)	Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub>	0.99
Sezamić- ka 等 <sup>[21]</sup>	美国	50~76	绝经后女性	队列研究	30 252	772	6	TFA	FFQ	HR:1.27(95%CI:0.92~1.78)	Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub>	0.08
Farvid 等 <sup>[20]</sup>	美国	26~45	绝经前女性/ 绝经后女性/ 所有女性	队列研究	88 804	918	20	TFA	FFQ	Pre RR:0.93(95%CI:0.79~1.10) Post RR:1.04 (95%CI:0.84~1.28) All RR:1.02(95%CI:0.91~1.16)	Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub> Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub> Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub>	0.42 0.37 0.36
			绝经后女性	病例对照研究	2 491	470	12	TFA CLA	FFQ	HR:0.90 (95%CI:0.64~1.26) HR:0.97(95%CI:0.69~1.36)	Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub> Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub>	0.69 0.62
Matta 等 <sup>[26]</sup>	欧洲	44~59	所有女性	队列研究	318 607	13 241	8.1	TFA CLA	FFQ	HR:1.11(95%CI:1.06~1.17) HR:1.11(95%CI:1.03~1.20)	Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub> Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub>	0.40 0.001

注:TFA,反式脂肪酸;CLA:共轭亚油酸;FFQ:膳食频率调查问卷;Pre:绝经前女性;Post:绝经后女性;All:所有女性;All:将受试者按TFA或CLA摄入量平均分为5组,摄入量最高的试验组;Q1:将受试者按TFA或CLA摄入量平均分为5组,摄入量最低的试验组。

对其进行亚组分析。当仅提取绝经后女性的研究数据时(图 12),得到结果为:血清中的 TFA 水平与乳腺癌发病风险无关(合并效应量 OR:1.03, 95%CI:0.27~1.79,  $I^2=83.5%$ ,  $P=0$ )。基于血清中

TFA 水平与乳腺癌发病风险的敏感性分析(图 13)显示:排除任何一项单独的研究并未对最终结果产生显著影响,漏斗图(图 14)显示研究中可能存在发表偏倚。

表 4 反式脂肪酸摄入与乳腺癌风险的亚组分析

Table 4 Subgroup analysis for association of trans fatty acids intake and breast cancer risk based on fixed effects models

类型	研究数/项	RR(95%CI)	$I^2\%$	异质性检验 $P$ 值	$P_{\text{between}}$
TFA 膳食摄入与乳腺癌风险					
合计	8	0.99(0.92~1.06)	66.9	0	0.918
绝经状况					
绝经前女性	3	1.00(0.88~1.13)	0	0.786	
绝经后女性	5	0.91(0.84~0.99)	37.4	0.172	
所有女性	4	0.92(0.86~0.98)	86.1	0	0.684
样本量					
<10 000 人	2	1.07(0.68~1.46)	53.6	0.142	
$\geq 10 000$ 人	6	0.99(0.92~1.06)	71.0	0	
随访时间					0
<10 年	4	1.11(1.06~1.16)	0	0.533	
$\geq 10$ 年	4	0.94(0.90~0.98)	0	0.727	

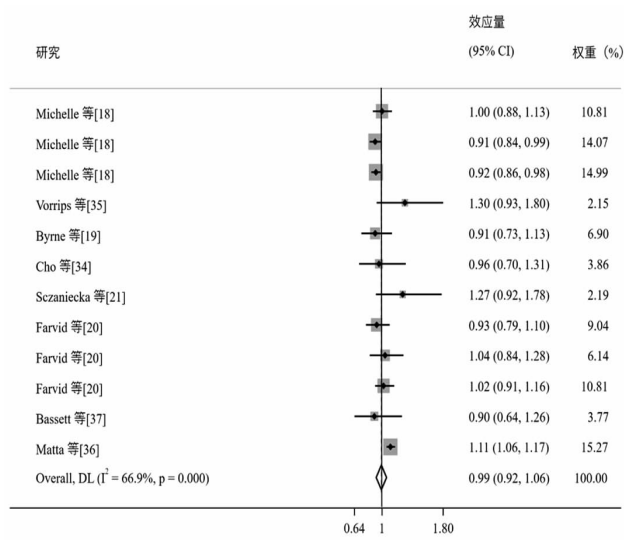


图 2 反式脂肪酸摄入与乳腺癌风险关系的森林图  
Fig.2 Forest plot of the relationship between trans fatty acids intake and breast cancer risk based on a random effects model

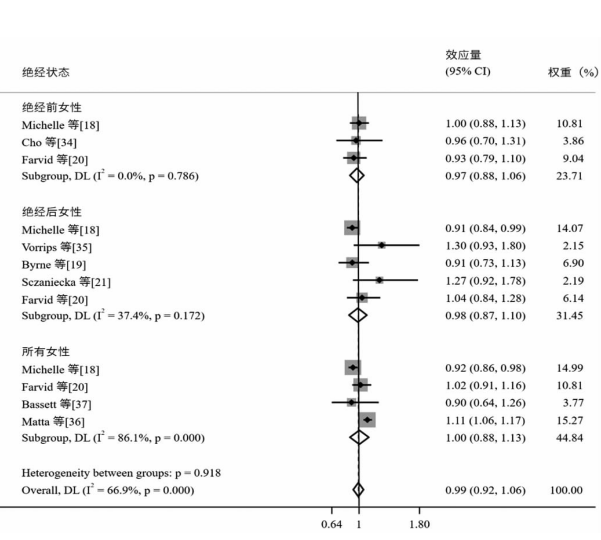


图 3 以绝经状态为亚组分析的反式脂肪酸摄入与乳腺癌风险的森林图  
Fig.3 Forest plot of trans fatty acids intake and breast cancer risk with menopausal status as a subgroup based on a random effects model

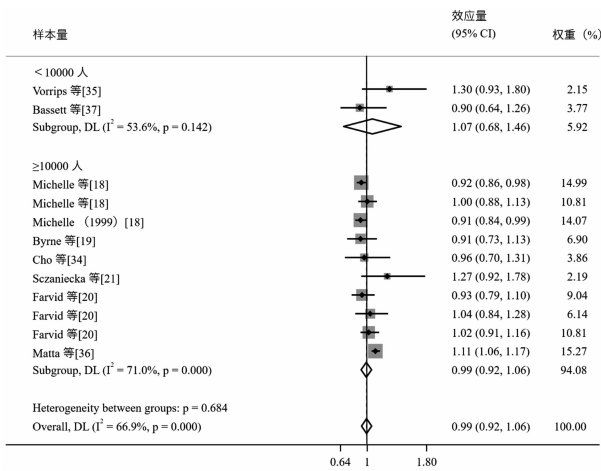


图4 以样本量为亚组分析反式脂肪酸摄入与乳腺癌风险的森林图

Fig.4 Forest plot of trans fatty acid intake and breast cancer risk with sample sizes as a subgroup based on a random effects model

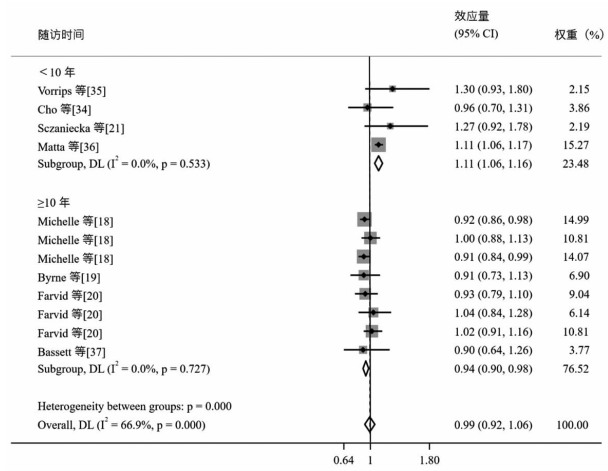


图5 以随访时间为亚组分析反式脂肪酸摄入与乳腺癌风险的森林图

Fig.5 Forest plot of trans fatty acid intake and breast cancer risk with follow-up time as a subgroup based on a random effects model

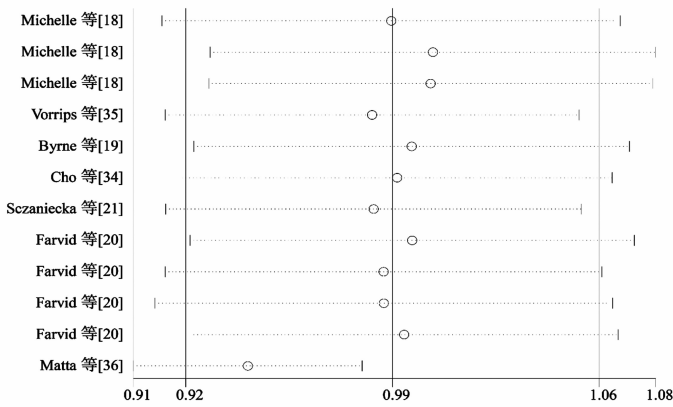


图6 反式脂肪酸摄入与乳腺癌风险研究的敏感性分析  
Fig.6 Sensitivity analysis of studies on trans fatty acid intake and breast cancer risk

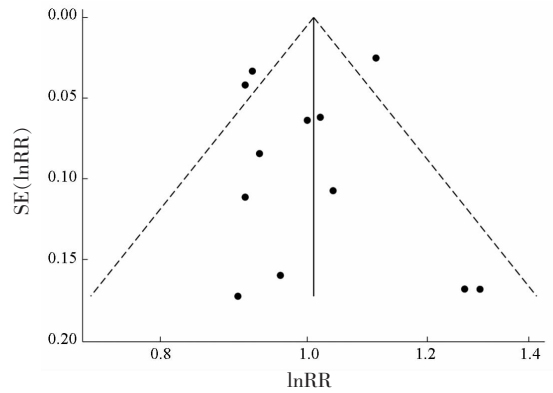


图7 反式脂肪酸摄入与乳腺癌风险研究的漏斗图  
Fig.7 Funnel plot of studies on trans fatty acid intake and breast cancer risk

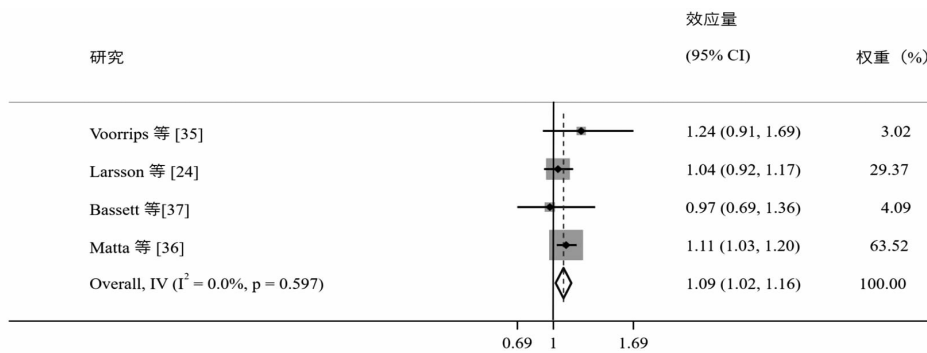


图8 共轭亚油酸摄入与乳腺癌风险关系的森林图

Fig.8 Forest plot of the relationship between conjugated linoleic acid intake and breast cancer risk based on a fixed effects model

### 3 讨论

Meta 分析的结果表明:TFA 摄入量与女性患乳腺癌风险无关(合并效应量:0.99,95%CI:0.92~1.06, $I^2=66.9\%$ , $P=0$ );CLA 摄入量与乳腺癌发病风险可能存在正相关(合并效应量:1.09,95%CI:

1.02~1.16, $I^2=0$ , $P=0.597$ )。而对于所有女性来说,血清中的 TFA 水平与乳腺癌的发病风险无关(合并效应量:0.94,95%CI:0.47~1.42, $P=0$ ; $I^2=85.3\%$ )。

对于 TFA 来说,其摄入量与女性乳腺癌发病

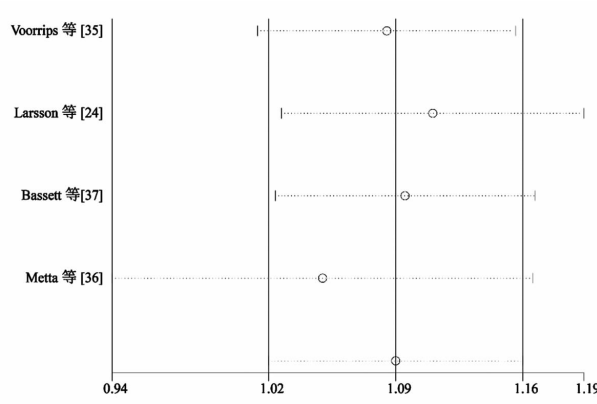


图 9 共轭亚油酸与乳腺癌风险研究的敏感性分析  
Fig.9 Sensitivity analysis of studies on conjugated linoleic acid and breast cancer risk

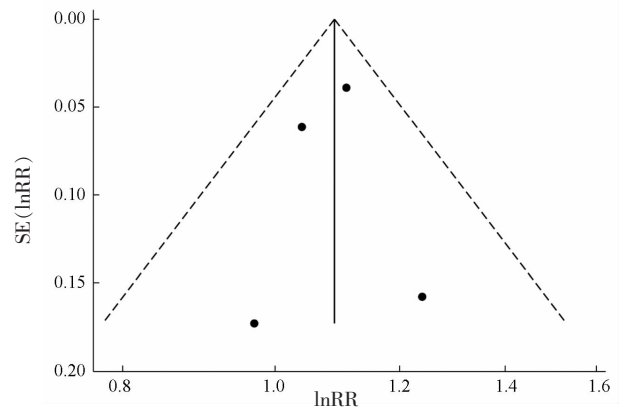


图 10 共轭亚油酸与乳腺癌风险研究的漏斗图  
Fig.10 Funnel plot of studies on conjugated linoleic acid and breast cancer risk

表 5 有关血清中反式脂肪酸水平与乳腺癌风险关系的研究研究文献特征

Table 5 Studies characteristics of the relationship between serum levels of trans fatty acids and breast cancer risk

作者	地区	受试者年龄/岁	人群状况	研究类型	样本量/人	病例数或对照数/人	随访时间/年	暴露情况	暴露评价	OR/RR/HR(95%CI)	比较
Chajès 等 <sup>[30]</sup>	法国	55~69	绝经后女性	队列	1 065	363	7	TFA	FFQ 血清脂肪酸测定	OR:1.70 (95% CI: 1.11~2.60)	Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub>
Rissanen 等 <sup>[31]</sup>	芬兰	35~55	绝经前女性/绝经后女性	病例对照研究	369	127	10	TFA	FFQ	Pre:OR:1.27(95%CI: 0.38~4.22) Post:OR:2.18(95%CI: 0.62~7.64)	Q <sub>3</sub> vs Q <sub>1</sub> Q <sub>3</sub> vs Q <sub>1</sub>
Takata 等 <sup>[32]</sup>	美国	50~69	绝经后女性	病例对照研究	387	130	9	TFA	FFQ	OR:1.10(95% CI: 0.75~1.62)	Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub>
Aro 等 <sup>[22]</sup>	芬兰	35~49	绝经后女性	病例对照研究	260	127	3	TFA	FFQ	OR:0.2(95% CI: 0.1~0.6)	Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub>
Chajès 等 <sup>[38]</sup>	法国	-	所有女性	病例对照研究	5 964	2 982	9	TFA	FFQ	OR:0.93(95% CI: 0.81~1.07)	Q <sub>5</sub> vs Q <sub>1</sub>

注:TFA 反式脂肪酸;CLA 共轭亚油酸;FFQ:膳食频率调查问卷;Pre:绝经前女性;Post:绝经后女性;Q<sub>5</sub>:将受试者按 TFA 或 CLA 摄入量平均分为 5 组,摄入量最高的试验组;Q<sub>3</sub>:将受试者按 TFA 或 CLA 摄入量平均分为 5 组,摄入量中等的试验组;Q<sub>1</sub>:将受试者按 TFA 或 CLA 摄入量平均分为 5 组,摄入量最低的试验组。



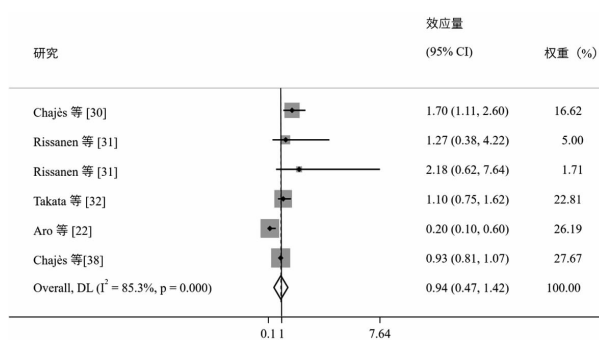


图 11 血清中的反式脂肪酸水平与乳腺癌风险关系的森林图

Fig.11 Forest plot of the relationship between serum trans fatty acids and breast cancer risk based on a random effects model

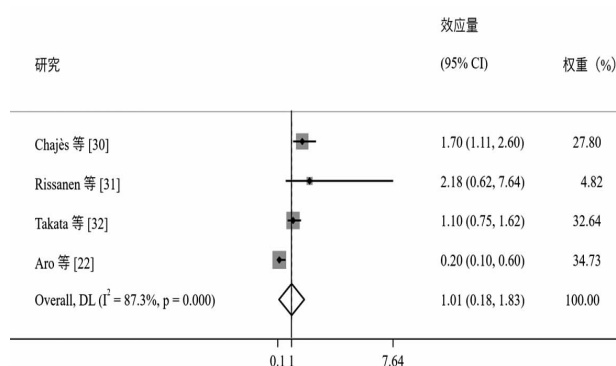


图 12 血清中的反式脂肪酸水平与绝经后女性乳腺癌风险的森林图

Fig.12 Forest plot of trans fatty acids in the serum and breast cancer risk of postmenopausal women based on a random effects model

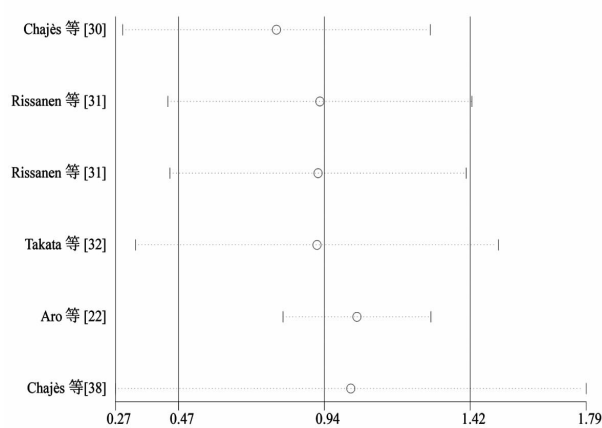


图 13 血清中反式脂肪酸与乳腺癌风险研究的敏感性分析

Fig.13 Sensitivity analysis of studies on serum trans fatty acids and breast cancer risk

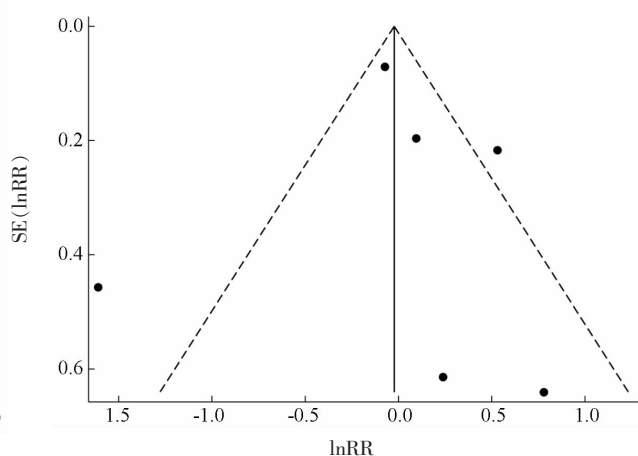


图 14 血清中反式脂肪酸与乳腺癌风险研究的漏斗图

Fig.14 Funnel plot of studies on serum trans fatty acids and breast cancer risk

风险没有显著关系。在一项研究中, Kim 等<sup>[29]</sup>对护士健康研究中的人群进行了 20 年的随访调查, 结果也未发现 TFA 的摄入与绝经后女性患乳腺癌的风险存在任何关系; 然而, NHS-II(英国国家医疗服务体系二级保健-医院)的研究<sup>[25]</sup>和加拿大 NECSS(Northeast conference on science and skepticism)的队列研究<sup>[39]</sup>表明膳食中 TFA 总摄入量与乳腺癌风险之间存在正相关, 这一差异可能是由研究设计、受试者特征、潜在测量误差以及 TFA 的化学结构的复杂多样等原因所致。

本文 Meta 分析结果表明, CLA 的摄入量与乳

腺癌风险之间呈正相关。一项大型病例对照研究的数据显示, 摄入 CLA 与乳腺癌风险之间不存在显著联系<sup>[9]</sup>; 此外, 法国的一项研究结果显示, 乳房中脂肪组织所含的 CLA 与乳腺癌风险之间没有关联<sup>[37]</sup>。然而, 这与 CLA 对乳腺癌有预防作用<sup>[40]</sup>的试验结果相反。以下几个原因可以解释这一争议: 1) 在基于人类的研究中, CLA 的摄入量相对有限, 未能达到对乳腺癌起保护作用的水平; 2) 总能量摄入的差异对结果产生了干扰; 3) 反式脂肪酸含量的检测存在问题, 导致得到的结论不准确; 4) 不同地域存在不同的膳食模式, 使用相同的 FFQ

来获取膳食摄入量时产生的差异,会很大程度上影响结果;5) 不同地区的特产食品中可能有难以获取的特殊脂肪酸从而影响分析结果。

除此之外,还需考虑其它几个方面:1)难以消除遗传和环境等因素对于试验结果的干扰;2)研究 TFA 摄入量与乳腺癌风险关系的文献相对较少,不易得出更加准确的结论,需要更进一步地研究来阐明这一关系;3)以往的研究虽然评估了膳食营养对乳腺癌的影响,但主要集中在膳食模式上,例如:来自欧洲前瞻性波茨坦研究的数据揭示<sup>[41]</sup>,以高脂肪食物为特征的膳食模式与更高的乳腺癌风险之间存在联系,这项研究没有精确到某类食物或营养素方面上,所以难以确定到底是哪些 TFA 对结果起到影响。

本 Meta 分析从文献检索开始,对现有研究进行整理与汇总,并基于不同的研究人群展开二次研究,纳入样本量大,代表性强和质量高的代表性研究,但是也存在一些局限性。首先,一些研究中,如膳食中 CLA 摄入量的分析<sup>[24,36,42]</sup>,是基于相对有限的研究开展的;然后,由于膳食调查问卷工具的准确性和完善性不够好,产生测量误差导致试验结果偏离真实情况;其次,作为一种常用的膳食评估方法,FFQ 不能用来估计绝对的膳食摄入量,还需要有关食物原料的来源、产地、工艺、生产商以及保藏方式等确切信息,才能更加准确地来评估反式脂肪酸的总摄入量,但这些信息常常无法仅通过 FFQ 获取。因此,FFQ 在定量测定 TFA 摄入量的可靠性上存在问题。最后,若想弄清某一类特定的 TFA 对于乳腺癌发病机制的影响,仍然需要进一步地研究。

总之,本文 Meta 分析结果表明,TFA 摄入量以及血清中 TFA 的水平与女性患乳腺癌的风险无关;共轭亚油酸的摄入量可能与乳腺癌发病风险存在正相关。

### 参 考 文 献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 李哲轩, 张阳, 周彤, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 14. LI Z X, ZHANG Y, ZHOU T, et al. Interpretation of 2020 global cancer statistics report[J]. Journal of Integrative Oncology, 2021, 7(2): 14.
- [3] 张雅聪, 吕章艳, 宋方方, 等. 全球及我国乳腺癌发病和死亡变化趋势[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 7. ZHANG Y C, LÜ Z Y, SONG F F, et al. Trends in the incidence and mortality of breast cancer in China and the world[J]. Journal of Integrative Oncology, 2021, 7(2): 7.
- [4] BRODY J G, RUDEL R A, MICHELS K B, et al. Environmental pollutants, diet, physical activity, body size, and breast cancer: Where do we stand in research to identify opportunities for prevention[J]. Cancer, 2007, 109(12 Suppl): 2627-2934.
- [5] SEILER A, CHEN M A, BROWN R L, et al. Obesity, dietary factors, nutrition, and breast cancer risk[J]. Curr Breast Cancer Rep, 2018, 10(1): 14-27.
- [6] LAUBY-SECRETAN B, DOSSUS L, MARANT-MICALLEF C, et al. Obésité et cancer[J]. Bulletin du Cancer, 2019, 106(7/8): 635-646.
- [7] TAN M M, HO W K, YOON S Y, et al. A case-control study of breast cancer risk factors in 7,663 women in Malaysia[J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0203469.
- [8] HEATH A K, MULLER D C, VAN DEN BRANDT P A, et al. Nutrient-wide association study of 92 foods and nutrients and breast cancer risk[J]. Breast Cancer Research, 2020, 22(1): 1-12.
- [9] THAKUR P, SEAM R K, GUPTA M K, et al. Breast cancer risk factor evaluation in a Western Himalayan state: A case-control study and comparison with the Western World[J]. South Asian Journal of Cancer, 2017, 6(3): 106-109.
- [10] BADR L K, BOURDEANU L, ALATRASH M, et al. Breast cancer risk factors: A cross-cultural comparison between the West and the East[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, 2018, 19(8): 2109.
- [11] THEODORATOU E, TIMOFEEVA M, LI X, et al. Nature, nurture, and cancer risks: Genetic and nutritional contributions to cancer[J]. Annual Review of Nutrition, 2017, 37: 293-320.

- [12] SHETTY P J, SREEDHARAN J. Breast cancer and dietary fat intake: A correlational study[J]. *Nepal Journal of Epidemiology*, 2019, 9(4): 812–816.
- [13] WISEMAN M. The second world cancer research fund/american institute for cancer research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A global perspective: Nutrition Society and BAPEN Medical Symposium on Nutrition support in cancer therapy[J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2008, 67(3): 253–256.
- [14] BOYD N F, STONE J, VOGT K N, et al. Dietary fat and breast cancer risk revisited: A meta-analysis of the published literature[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(9): 1672–1685.
- [15] FAY M P, FREEDMAN L S, CLIFFORD C K, et al. Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: A review[J]. *Cancer Research*, 1997, 57(18): 3979–3988.
- [16] TERRY P D, ROHAN T E, WOLK A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: A review of the epidemiologic evidence[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2003, 77(3): 532–543.
- [17] SAADATIAN - ELAHI M, NORAT T, GOUDABLE J, et al. Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: A meta - analysis [J]. *International Journal of Cancer*, 2004, 111(4): 584–591.
- [18] HOLMES M D, HUNTER D J, COLDITZ G A, et al. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer[J]. *Jama*, 1999, 281(10): 914–920.
- [19] BYRNE C, ROCKETT H, HOLMES M D. Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer risk: Lack of an association among postmenopausal women with no history of benign breast disease[J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2002, 11(3): 261–265.
- [20] FARVID M S, CHO E, CHEN W Y, et al. Pre-menopausal dietary fat in relation to pre- and post-menopausal breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 145(1): 255–265.
- [21] SCZANIECKA A K, BRASKY T M, LAMPE J W, et al. Dietary intake of specific fatty acids and breast cancer risk among postmenopausal women in the VITAL cohort[J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(8): 1131–1142.
- [22] ARO A, MANNISTO S, SALMINEN I, et al. Inverse association between dietary and serum conjugated linoleic acid and risk of breast cancer in postmenopausal women[J]. *Nutr Cancer*, 2000, 38(2): 151–157.
- [23] 孙丽婷, 刘萍, 李加肖, 等. 共轭亚油酸异构体对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的抑制和促凋亡作用[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(3): 443–444.
- SUN L T, LIU P, LI J X, et al. Inhibitory and pro-apoptotic effects of conjugated linoleic acid isomers on human breast cancer MCF-7 cells[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2016, 32(3): 443–444.
- [24] LARSSON S C, BERGKVIST L, WOLK A. Conjugated linoleic acid intake and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90(3): 556–560.
- [25] 刘佩, 沈生荣, 阮晖, 等. 共轭亚油酸的生理学功能及健康意义[J]. *中国粮油学报*, 2009, 24(6): 161–165.
- LIU P, SHEN S R, RUAN H, et al. Physiological function and health significance of conjugated linoleic acid[J]. *Journal of the Chinese Cereals and Oils Association*, 2009, 24(6): 161–165.
- [26] GEBAUER S K, PSOTA T L, KRIS-ETHERTON P M. The diversity of health effects of individual trans fatty acid isomers[J]. *Lipids*, 2007, 42(9): 787–799.
- [27] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2009, 151(4): 264–269.
- [28] WANG J, JOHN E M, HORN-ROSS P L, et al. Dietary fat, cooking fat, and breast cancer risk in a multiethnic population [J]. *Nutr Cancer*, 2008, 60(4): 492–504.
- [29] KIM E H, WILLETT W C, COLDITZ G A, et al. Dietary fat and risk of postmenopausal breast cancer in a 20-year follow-up[J]. *Am J Epidemiol*, 2006, 164(10): 990–997.
- [30] CHAJÈS V, THIÉBAUT A C M, ROTIVAL M, et al. Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC

- Study[J]. American Journal of Epidemiology, 2008, 167(11): 1312–1320.
- [31] RISSANEN H, KNEKT P, JARVINEN R, et al. Serum fatty acids and breast cancer incidence [J]. Nutr Cancer, 2003, 45(2): 168–175.
- [32] TAKATA Y, KING I B, NEUHOUSER M L, et al. Association of serum phospholipid fatty acids with breast cancer risk among postmenopausal cigarette smokers[J]. Cancer Causes Control, 2009, 20(4): 497–504.
- [33] 李幼平, 杨晓妍, 李鸿浩. 知证卫生决策工具附件——评估设计 (改编自 Cochrane 干预措施系统评价手册)(文 18 附件 2)[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(6): 647–647.
- LI Y P, YANG X Y, LI H H. Annex to evidence-based health decision-making tools-evaluation design (Adapted from cochrane intervention system evaluation manual) (Article 18 Annex 2) [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2010, 10(6): 647.
- [34] CHO E, SPIEGELMAN D, HUNTER D J, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(14): 1079–1085.
- [35] VOORRIPS L E, BRANTS H A M, KARDINAAL A F M, et al. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer; The Netherlands Cohort study on diet and cancer[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2002, 76(4): 873–882.
- [36] MATTA M, HUYBRECHTS I, BIESSY C, et al. Dietary intake of trans fatty acids and breast cancer risk in 9 European countries[J]. BMC Medicine, 2021, 19(1): 81.
- [37] BASSETT J K, HODGE A M, ENGLISH D R, et al. Plasma phospholipids fatty acids, dietary fatty acids, and breast cancer risk [J]. Cancer Causes Control, 2016, 27(6): 759–773.
- [38] CHAJÈS V, ASSI N, BIESSY C, et al. A prospective evaluation of plasma phospholipid fatty acids and breast cancer risk in the EPIC study[J]. Annals of Oncology, 2017, 28(11): 2836–2842.
- [39] HU J, LA VECCHIA C, DE GROH M, et al. Dietary trans fatty acids and cancer risk[J]. Eur J Cancer Prev, 2011, 20(6): 530–538.
- [40] 冯海洲, 宋振辉. 共轭亚油酸抑制肿瘤的研究进展 [J]. 中国油脂, 2021, 46(4): 57–62.
- FENG H Z, SONG Z H. Research progress of conjugated linoleic acid in inhibiting tumor [J]. China Oils and Fats, 2021, 46(4): 57–62.
- [41] SCHULZ M, HOFFMANN K, WEIKERT C, et al. Identification of a dietary pattern characterized by high-fat food choices associated with increased risk of breast cancer; The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study[J]. Br J Nutr, 2008, 100(5): 942–946.
- [42] CHAJÈS V, LAVILLONNIERE F, FERRARI P, et al. Conjugated linoleic acid content in breast adipose tissue is not associated with the relative risk of breast cancer in a population of French patients[J]. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2002, 11(7): 672–673.

### A Meta-Analysis of the Association between Trans Fatty Acid Intake and the Risk of Breast Cancer in Women

Chen Xiaodong<sup>1</sup>, Zhao Jingjing<sup>1</sup>, Xu Baocheng<sup>1,2,3,4\*</sup>, Liu Xixi<sup>1</sup>, Ding Yue<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>College of Food and Biological Engineering, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan

<sup>2</sup>National Demonstration Center for Food Processing and Safety Education, Luoyang 471000, Henan

<sup>3</sup>Henan International Joint Laboratory of Food Green Processing and Safety Control, Luoyang 471000, Henan

<sup>4</sup>Key Laboratory of Biology and Genetic Improvement of Oil Crops, Ministry of Agriculture and Rural Affairs,

Wuhan 430062)

**Abstract** In order to investigate the relationship between the intake of trans fatty acids and their serum levels and the risk of female breast cancer, we searched Pubmed, ISI Web of Science, ProQuest, Science Direct, CNKI, Wanfang, Weipu and other domestic and foreign databases. Literature selection, literature screening, data acquisition and quality

assessment were conducted based on Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Meta analysis of the included studies was performed using Stata 16.0 software. Results: Trans fatty acid intake was not associated with breast cancer risk in women (combined effect size: 0.99; 95%CI: 0.92–1.06;  $I^2=66.9%$ ,  $P=0$ ); the intake of conjugated linoleic acid was positively related to the risk of breast cancer (combined effect size: 1.09, 95%CI: 1.02–1.16,  $I^2=0$ ,  $P=0.597$ ). In addition, serum levels of trans fatty acids were not associated with breast cancer risk in women (combined effect size: 0.94, 95%CI: 0.47–1.42;  $I^2=85.3%$ ,  $P=0$ ).

**Keywords** trans fatty acids; conjugated linoleic acid; breast cancer; Meta analysis